Zur

Kenntnis

der

Flavanonkörper

Inaugural-Dissertation

der

hohen philosophischen Fakultät II
der Universität Bern

zur

Erlangung der Doktorwürde

vorgelegt von

Fritz Gerber
von Schangnau (Kt. Bern)

BERN
Buchdruckerei Hans Schenk
1930

Von der philosophischen Fakultät II auf Antrag des Herrn Prof. Dr. J. TAMBOR angenommen.

Bern, den 24. April 1930.

Der Dekan:
Prof. **Ed. Fischer.**

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Meinen lieben Eltern
in Dankbarkeit gewidmet.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549616_0097

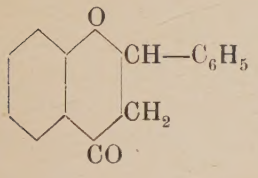
Vorliegende Arbeit wurde im Institut für organische Chemie der Universität Bern unter der Leitung von Herrn Professor Dr. J. Tambor ausgeführt.

Es sei mir an dieser Stelle gestattet, meinem hochverehrten Lehrer,

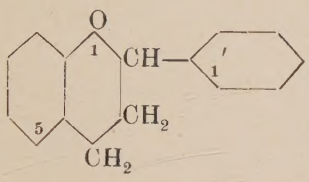
Herrn Prof. Dr. Jos. Tambor,

für seine anregende Belehrung und den gütigen Beistand, den er mir während der Ausführung meiner Arbeit angedeihen liess, meinen innigsten Dank auszusprechen.

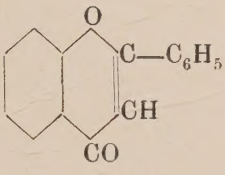
Vom hypothetischen Flavan (I) leiten sich einige interessante Derivate ab, nämlich die synthetisch erhaltenen Muttersubstanzen Flavanon (II), Flavon (III) und das heute noch hypothetische Flaven (IV)[1]), das zum Flavon in gleicher Beziehung steht, wie das Xanthen (V) zum Xanthon (VI).



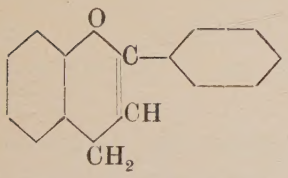
II



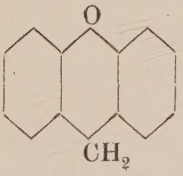
I



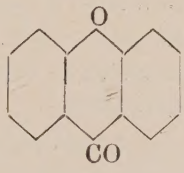
III



IV



V



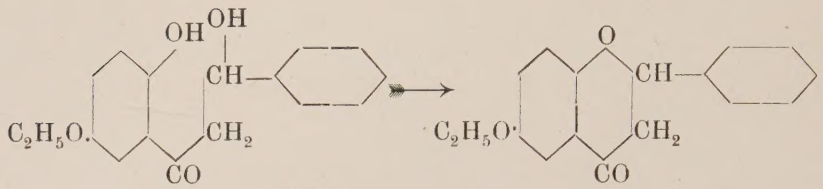
VI

Im Jahre 1899 condensierten Kostanecki, Levi und Tambor[2]) den Chinacetophenonmonoaethylaether mit Benzaldehyd in alkoholischer Lösung mit 50% Natronlauge. Sie erhielten einen farblosen, in Alkohol mit blauer Fluoreszenz löslichen Körper, der sich nicht acetylieren liess. Es hatte sich demnach das Hydroxyl an der Reaktion beteiligt, und diese Tatsache erlaubte eine

---

[1]) B. **31**, 711 (1898).
[2]) Kostanecki, Levi und Tambor, B. **32**, 326 (1899).

Vorstellung über seine Konstitution. Durch Aldolkondensation und darauffolgende Wasserabspaltung, bei der sich die in o-Stellung zur Carbonylgruppe befindliche Hydroxylgruppe beteiligte, schloss sich der Ring zum Dihydroflavonderivate.



Die systematische Untersuchung der aromatischen o-Oxyketone ergab, dass ausser den Chinacetophenonalkyläthern in beschränktem Masse auch der Gallacetophenondimethyläther[1]) und das 2-Aceto-1-naphtol[2]) diese Eigenschaft zeigen, und in jüngster Zeit wurde in dem 1-Aceto-2-naphtol[3]) eine sehr geeignete Komponente für die Bildung von Flavanonkörpern gefunden.

Kostanecki, Lampe und Tambor[4]) zeigten, dass o-Oxychalkone durch Kochen ihrer alkoholischen Lösung mit verdünnter Mineralsäure in Flavanone übergehen, und nach diesem Verfahren wurde das Flavanon von Kostanecki nnd Szabranski[5]) synthetisiert.

Die Flavanone besitzen heute ein besonderes Interesse, da nach neueren Untersuchungen der Japaner Asahina und Jnubuse[6]) ihr Vorkommen im Pflanzenreiche häufiger zu sein scheint, als bisher angenommen wurde.

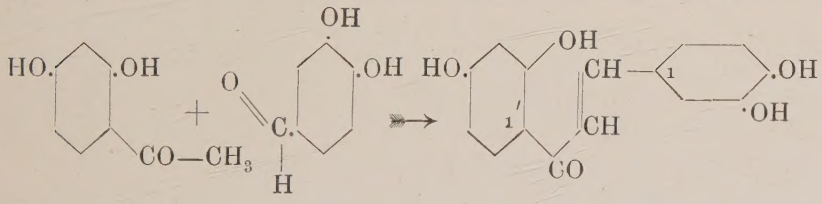
---

[1]) G. Woker, Kostanecki und Tambor, B. **36**, 4243 (1903); S. Cohen und Kostanecki, B. **37**, 2628 (1904).
[2]) E. Beyer, Studien in der Gruppe der Naphtoflavone. Diss. Bern 1916.
[3]) Tambor, G. Plattner und Zäch. Helv. Vol. IX, 464 (1926).
[4]) Kostanecki, Lampe und Tambor. B. **37**, 785 (1904).
[5]) Kostanecki und Szabranski, B. **37**, 2634 (1904).
[6]) Jour. pharm. soc. Japan Nr. 550 und 553; B. **61**, 1514 (1928).

Seit längerer Zeit bekannt ist das Butin, das in den Blüten von Butea frondosa aufgefunden wurde, eines in Indien, Birma und Nordwest-Himalaya verbreiteten Baumes. Es wurde von A. G. Perkin und Hummel[1]) als Trioxy-flavanon erkannt.

Sie erhielten aus diesem natürlichen und farblosen Butin, durch Kochen mit Kalilauge und Ansäuern einen orangefarbigen Niederschlag, den eigentlichen Farbstoff der Blüten von Butea frondosa, das Butein (3-4-4′-Trioxychalkon). Auch die Umwandlung des Buteins in Butin gelang Perkin und Hummel nach der Methode von Kostanecki, Lampe und Tambor, indem sie die alkoholische Lösung des Buteins mit Schwefelsäure längere Zeit kochten.

1912 synthetisierten A. Göschke und Tambor[2]) das Butein, indem sie Protocatechualdehyd mit Resacetophenon paarten:



Dieses synthetische Butein konnten sie nach der bereits geschilderten Methode von Kostanecki, Lampe und Tambor in das Butin überführen.

Durch diese Synthese war somit die Konstitution des Butins, wie des Buteins eindeutig bewiesen.

Es sei noch einiger synthetischer Flavanonderivate gedacht, die in der Geschichte der Pflanzenchemie eine grosse Rolle spielen. So gelang es Kostanecki, Lampe und Tambor[3]) das 5-7-3′-4′-Tetramethoxy-flavanon in das Quercetin überzuführen und von dem 5-7-3′-4′-Tetramethoxy-3-6-8-tribrom-flavanon ausgehend, glückte S. Fainberg und Kostanecki[4]) eine Synthese des Luteolins.

---

[1]) Soc. 85, 1459 (1904).
[2]) B. **45**, 186 (1912).
[3]) B. **37**, 1402 (1904).
[4]) Ebenda, 2627 (1904).

Auf dieselbe Weise wurden von Kostanecki und Lampe[1]) aus dem 5-7-Dimethoxy-3-6-8-tribrom-flavanon das Chrysin, und von M. Breger und Kostanecki[2]) aus dem 5-7-4′-Trimethoxy-3-6-8-tribrom-flavanon das Apigenin erhalten.

Vor kurzem zeigten Asahina und Jnubuse[3]), dass im Naringenin, welches in den Blüten von Citrus decumana, eines auf Formosa vorkommenden Baumes, enthalten ist, ein hydrierter Pyronring vorhanden ist. Sie erhielten beim Acetylieren mit Essigsäureanhydrid und einem Tropfen konz. Schwefelsäure ein Triacetylderivat des Naringenins, das mit Magnesium und Salzsäure behandelt, eine rote Färbung gab.

Erhitzten sie das Naringenin dagegen längere Zeit mit Essigsäureanhydrid und Natriumacetat, so entstand ein Tetraacetylderivat, das nur durch Aufspaltung des Ringes entstanden sein konnte und welches bei der Reduktion keine Färbung zeigte.

Bei der Methylierung des Naringenins mit Diazo-methan erhielten sie einen Dimethyläther, der mit dem Monomethyläther des Sakuranetins identisch ist, und sie folgerten, dass im Naringenin ein 5-7-4′-Trioxy-flavanon vorliegt.

Sie haben somit die Anschauung von Tutin, Ciamician und Silber[4]), welch letztere das Naringenin als Dihydro-tetra-oxy-chalkon betrachten, widerlegt.

Tutins Beweisführung ist folgende:

Es entsteht bei vollständiger Methylierung aus dem Eriodictyol, Homo-eriodictyol und Hesperetin das gleiche 3-4-2′-4′-6′-Pentamethoxy-chalkon, das sich synthetisch aus dem 2-4-6-Trimethoxyacetophenon und Vanillinmethyläther darstellen lässt.

Die japanischen Forscher bewiesen jedoch, dass sowohl beim Sakuranetin (5-4′-Dioxy-7-methoxy-flavanon), als auch beim Hesperetin (5-7-3′-Trioxy-4′-methoxy-flavanon), (das Aglucon der reifen und unreifen Citrusfrüchte), bei energischer Methylierung wie auch bei der Acetylierung, der hydrierte γ-Pyronring unter Bildung von Chalkonderivaten aufgespalten wird.

---

[1]) B.37, 3167 (1904).
[2]) B. 38, 931 (1905).
[3]) B. 61, 1514 (1928).
[4]) Jour. chem. Soc. London, 97, 2054 uud B. 46, 4051 (1913).

K.W. Rosenmund und M. Rosenmund[1]) ist die Synthese des Naringenins aus Phloroglucin und Carbmethoxyl-cumarsäurechlorid nach der Methode von Rosenmund und Schnurr[2]) gelungen.

Sie liessen Phloroglucin und Aluminiumchlorid in Nitrobenzol aufeinander einwirken, bis die Komponenten als Komplexverbindung aufgelöst waren.

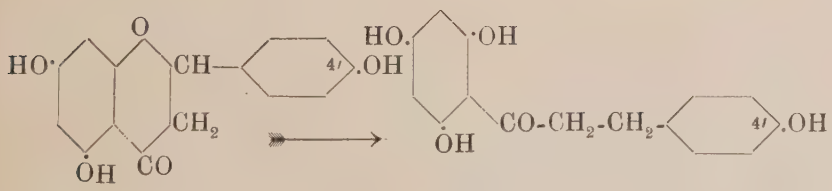
In diese Lösung tropften sie bei nicht über 20°, das Säurechlorid ein.

Nach der Trennung von Nitrobenzol und Carbmethoxylcumarsäure erhielten sie nach dem Umkristallisieren aus Methylalkohol das Carbmethoxyl-naringenin in gelblich-weissen Nadeln.

Aus der mit Wasser verdünnten methylalkoholischen Mutterlauge konnten sie das 4'-(Carbmethoxyl-oxy)-2-4-6-trioxy-chalkon, als gelbe Kristalle isolieren.

Das Carbmethoxyl-naringenin zersetzten sie, in Aceton gelöst, mit $^n/_1$ Ammoniaklösung und $^n/_1$ Salzsäure und erhielten das Naringenin in Form einer weissen, kristallinen Verbindung, die bei 247° schmolz.

Bei der katalytischen Reduktion des Naringenins (I) wurden zwei Wasserstoffatome unter Ringsprengung aufgenommen, und hierbei entstand das Phloretin (II).



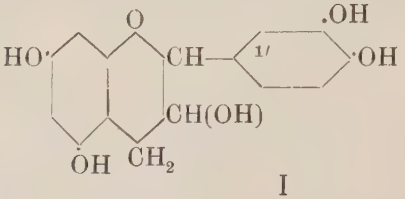
I II

In enger Beziehung zum Flavan stehen zweifellos Gerbstoffe und gerbstoffähnliche Verbindungen.

---

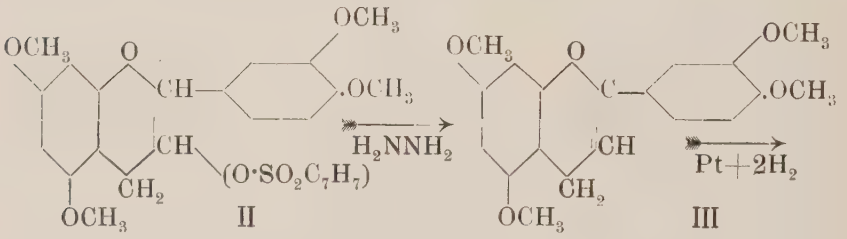
[1]) B. **61**, 2608 (1928) und ebenda 2602 (1928).
[2]) A. **460**, 56 bis 98 (1928).

Durch die Forschungen A. Freudenbergs hat der hydrierte γ-Pyronring erneuertes Interesse gewonnen. Er zeigte nämlich, dass das l-Epicatechin (I) aus Acacia catechu, ein Pentoxyderivat des Flavans[1]) ist und bewies den genetischen Zusammenhang des l-Epicatechins mit dem Catechin, Cyanidin und Quercetin.

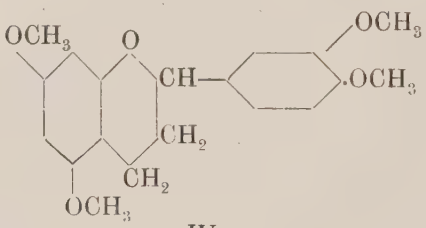


I

Ueber das p-Toluolsulfo-tetramethyl-l-epicatechin (II), das er aus dem Tetramethyl-l-epicatechin mit para-Toluolsulfochlorid[2]) darstellte, gelang es ihm, den Uebergang vom Flaven zum Flavan zu zeigen.



II III



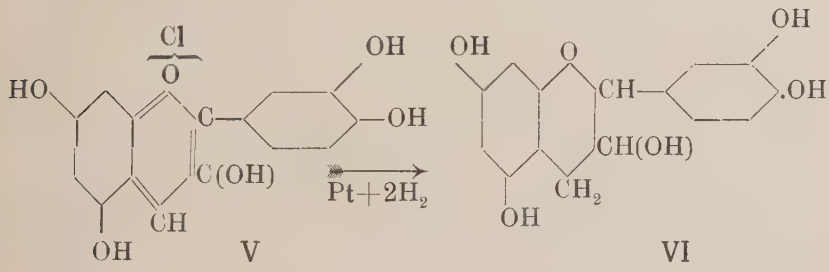
IV

Mit Hydrazin wird nämlich Toluosulfosäure herausgespalten, und es entsteht über das Hydrazino-tetramethyl-l-epicatechin[3]) das Tetramethoxy-flaven (III), und dieses nimmt in Eisessig, in Gegenwart von Platin, Wassserstoff auf, es entsteht das Tetramethoxyflavan (IV).

[1]) A. **442**, 309 (1925).
[2]) A. **441**, 164 (1925).
[3]) A. **436**, 287 (1924).

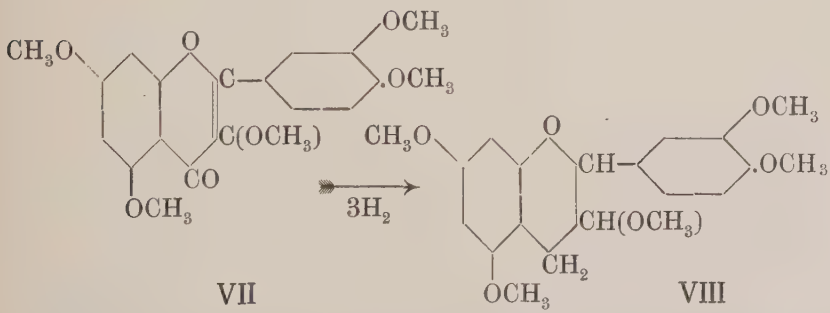
Beweisend für die Struktur des l-Epicatechin ist die Tatsache, dass sich der Pentamethyläther des Cyanidins, welcher von R. Willstätter, Zechmeister und Kindler synthetisiert wurde, als Chlorid in Gegenwart von Platin, zum Pentamethyl-d,l-Epicatechin hydrieren lässt[1]).

Das Cyanidin (V) selber wird als Chlorid in alkoholischer Lösung auf die gleiche Weise zum Racemat des Catechins aus Acacia catechu, dem d,l-Epicatechin (VI), hydriert.



V VI

Da das Cyanidin[2]) synthetisch zugänglich ist, und sich d,l-Epicatechin in d,l-Catechin umlagern lässt[3]), ist somit auch die Synthese des Catechins gelungen, denn das l-Epicatechin ist mit dem l-Catechin diastereomer und kann in dieses umgelagert werden.



VII VIII

Freudenberg zeigte auch, dass sich Pentamethyl-quercetin (VII) in Eisessig in Gegenwart von viel Platin zum Pentamethyl-d,l-Epicatechin (VIII) reduzieren lässt[4]).

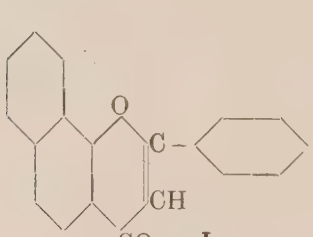
[1]) A. **444**, 135 (1925).
[2]) A. Robertson und R. Robinson, Z. 1928. Bd. II, 994.
[3]) A. **437**, 283 (1924).
[4]) A. **451**, 210 (1926).

Damit ist bewiesen, dass die Catechingruppe auf zwei Wegen mit dem Quercetin verbunden ist.

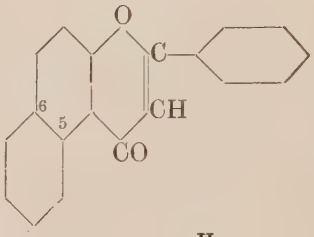
Der eine ist der eben besprochene, und der andere führt über das Cyanidin, das ebenfalls aus Quercetin darstellbar ist[1]).

In der Gruppe der Flavonfarbstoffe sind die „Flavanone" darum wichtig geworden, weil es gelingt, sie in Flavone überzuführen. Nach Kostanecki, Levi und Tambor[2]) lassen sich durch Bromieren der Flavanone in Schwefelkohlenstofflösung meist Mono-Bromflavanone erhalten, die durch alkoholische Kalilauge unter Bromwasserstoffabspaltung in Flavone übergehen.

Das auf diese Weise von St. v. Kostanecki (B. **31**, 706, 1898) dargestellte α-Naphtoflavon (I) wird unter der Bezeichnung Chlortest „Kahlbaum" zur Bestimmung des Chlorüberschusses im gechlorten Trinkwasser gebraucht, während das isomere β-Naphtoflavon (5-6-Benzolo-β-flavon, (II), Helv. IX, 463, 1926) dazu ungeeignet ist.



I



II

Eine andere Methode wurde von A. Löwenbein[3]) ausgearbeitet, wonach das Flavanon in Benzol gelöst, durch Erwärmen mit Phosphorpentachlorid in ein unlösliches Pentachlorid-doppelsalz des Flavanons übergeführt wird. Diese Doppelverbindung mit Alkohol zersetzt, lieferte das Flavon.

Paul Spœrri[4]) fand aber, dass das Pentachlorid-doppelsalz des 4′-Aethoxy-5-6-2′-3′-dibenzoloflavanons in Benzol beträchtlich löslich war, und er erhielt aus dem Filtrate nach dem Ver-

---

[1]) Willstätter und Mallison Sitz Ber. preuss. Akad. d. Wiss. 1914, 769.
[2]) Kostanecki, Levi und Tambor, B. **32**, 327 (1899).
[3]) B. **57**, 1515 (1924).
[4]) Paul Spörri. Beiträge zur Kenntnis heterocylischer Ringbildung. Diss. Bern 1929.

dunsten des Benzols einen braunen Körper, den er mit Wasser zersetzte und nach dem Umkristallisieren als 4′-Aethoxy-5-6-2′-3′-dibenzoloflavon identifzierte.

Es ist daher wahrscheinlich, dass in den Fällen, wo die Dehydrierung misslang, ein lösliches Pentachlorid-doppelsalz vorlag, und darum jeweilen nur Spuren des Flavonderivates nachgewiesen werden konnten.

Meine Aufgabe war, die Gruppe des Benzolo-β-flavanons zu untersuchen. Ich kondensierte 1-Aceto-2-naphtol mit Isovanillin und erhielt den Flavanonkörper, welchen ich zum „Chalkon" aufgespalten und auch dehydriert habe.

Ich suchte vor allem, den Flavonolkörper darzustellen und hoffte nach den vielen misslungenen Versuchen M. Müllers[1]), mit der Methode von K. Fries und R. Frellstedt[2]) über das p-Dimethylamino-azo-methin (Anil) und dessen Spaltung mit konz. Schwefelsäure zum Ziele zu gelangen.

Es glückte mir jedoch nicht, das Flavanon mit p-Nitrosodimethylanilin oder Nitrosobenzol zu kondensieren.

Ich baute ferner den Flavonkörper auf, indem ich die Komponenten zum „Chalkon" kondensierte und das Bromacetyl-chalkonderivat verseifte.

Ferner synthestisierte ich das Oxindogenid aus β-Naphtocumaranon und Isovanillin und bewies, dass der Flavonkörper den γ-Pyronring enthält.

---

[1]) M. Müller: Untersuchungen i. d. Gruppe d. β-Flavanone. Diss. Bern 1928.
[2]) K. Fries und R. Frellstedt. B. 54, 718 und 719 (1921).

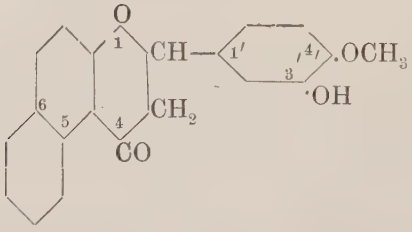
Darstellung des 1-Aceto-2-naphtols[1]).

Eine Lösung von 50 gr β-Naphtol-acetat in 100 ccm Schwefelkohlenstoff wird unter Eiswasserkühlung nach und nach mit 50 gr fein gepulvertem, wasserfreiem Aluminiumchlorid versetzt und unter Rückflusskühlung eine Stunde auf dem Wasserbade erwärmt. Dann wird der Schwefelkohlenstoff abdestilliert, und der Kolbeninhalt 4 Stunden im Oelbade auf 120° erhitzt. Das erkaltete Reaktionsprodukt wird mit Wasser versetzt, die wässrige, saure Lösung abgegossen, und der Rückstand mit Natronlauge bei Wasserbadtemperatur in Lösung gebracht. Nun wird Tierkohle zugegeben, gekocht, filtriert, und das Filtrat angesäuert. Das sich ausscheidende, rohe 1-Aceto-2-naphtol reinigt man durch Uebertreiben mit Wasserdampf. Man erhält es auf diese Weise sehr rein; es geht aber nur sehr langsam über. Die Ausbeute beträgt 40%.

Das 1-Aceto-2-naphtol ist leicht löslich in Alkohol, Eisessig, Benzol und Aether.

Aus Alkohol kristallisiert es in bernsteingelben, rhombischen Bipyramiden, die bei 72° schmelzen.

3′-Oxy-4′-methoxy-5-6-benzolo-β-flavanon.



3,7 gr 1-Aceto-2-naphtol (1 Mol) und 3 gr Isovanillin (1 Mol) werden in 100 ccm Alkohol aufgelöst, mit 100 ccm 30%iger Kalilauge versetzt und 20 Minuten unter Rückflusskühlung auf dem Wasserbade erhitzt. Nach dem Erkalten wird der Kolbeninhalt mit verdünnter Essigsäure angesäuert, wobei sich der Flavanonkörper und auch etwas Chalkonderivat als orangegelber Niederschlag ausscheiden.

---

[1]) K. Fries, B. **54**, 711 (1921).

Zur Trennung beider verreibt man den ausgewaschenen und getrockneten Niederschlag mit wenig kaltem Methylalkohol; das Chalkonderivat geht in Lösung.

Der unlösliche Teil, der Flavanonkörper, wird aus Alkohol umkristallisiert, in schwach gelben Prismen erhalten, die bei 179° schmelzen.

0,1543 gr Substanz: 0,4236 gr CO_2 und 0,0669 gr H_2O.
$C_{20}H_{16}O_4$ Ber: C 75,00%; H 5,00%.
Gef: C 74,90%; H 4,85%.

Mit konzentrierter Schwefelsäure betupft, färben sich die Kristalle gelb; ihre Lösung ist ebenfalls gelb. In verdünnter Natronlauge lösen sie sich mit schwach gelber Farbe auf.

3'-Acetoxy-4'-methoxy-5-6-benzolo-β-flavanon.

1 gr des β-Flavanonkörpers wurde nach der Methode von C. Liebermann acetyliert und aus Alkohol unter Zusatz von Tierkohle umkristallisiert. Das Acetylprodukt bildet rein weisse Nädelchen, die bei 152° schmelzen.

0,1498 gr Substanz: 0,4000 gr CO_2 und 0,0649 gr H_2O.
$C_{22}H_{18}O_5$ Ber: C 72,90%; H 5,00%.
Gef: C 72,85%; H 4,85%.

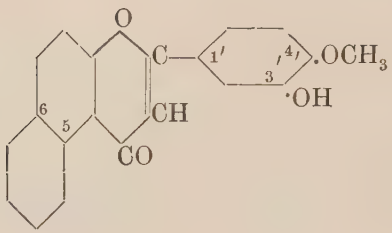
3'-Acetoxy-4'-methoxy-5-6-benzolo-3-brom-β-flavanon.

1 gr (1 Mol) des in Chloroform gelösten acetylierten Flavanonkörpers wird tropfenweise mit einer Lösung von 0,5 gr Brom (2 At.) in Chloroform versetzt und bis zur Entwicklung von Bromwasserstoff auf dem Wasserbade erwärmt. Hierauf lässt man das Lösungsmittel bei gewöhnlicher Temperatur verdunsten und verreibt die erhaltene, gelbe Schmiere mit Methanol und Aether, wobei sich ein gelbes Pulver ausscheidet, das aus Chloroform-Alkohol umkristallisiert wird. Das so erhaltene Bromderivat bildet weisse Nädelchen, die bei 163° unter Zersetzung schmelzen.

0,1500 gr Substanz: 0,3279 gr CO_2 und 0,0563 gr H_2O.
$C_{22}H_{17}O_5Br$ Ber: C 59,89%; H 3,88%.
Gef.: C 59,63%; H 4,20%.

Verseifung des 3′-Acetoxy-4′-methoxy-5-6-benzolo-3-brom-β-flavanons.

3′-Oxy-4′-methoxy-5-6-benzolo-β-flavon.



1 gr des Bromproduktes wird in wenig Pyridin aufgelöst und in der Wärme mit 8 ccm 8% Kalilauge versetzt. Die Lösung färbt sich augenblicklich rot, und nach längerem Stehen bei Zimmertemperatur bildet sich ein gallertartiger Niederschlag. Der Kolbeninhalt wird nun mit Wasser verdünnt und mit 25% Essigsäure angesäuert. Es scheiden sich schmutziggelbe Flocken aus, die beim Erwärmen auf dem Wasserbade zusammenballen und leicht abfiltriert werden können.

Nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Alkohol erhält man das Verseifungsprodukt als gelbe Nädelchen, die bei 237° schmelzen.

Es ist indessen nicht leicht, ein vollständig halogenfreies Verseifungsprodukt zu erhalten. Ich kam zum Ziele, indem ich das gut getrocknete Verseifungsprodukt nach der Methode von C. Liebermann acetylierte und aus Alkohol umkristallisierte.

Das halogenfreie Acetylderivat bildet schwachgelbe Nädelchen, die bei 192° schmelzen (siehe pag. 30).

Verseift man dieses mit wenig 8% Kalilauge, so erhält man den halogenfreien Flavonkörper, der sich mit dem (pag. 28) auf anderem Wege erhaltenen identisch erwies.

3′-4′-Diacetoxy-5-6-benzolo-β-flavon.

1 gr 3′-Oxy-4′-methoxy-5-6-benzolo-β-flavon wird fein gepulvert und in einem Rundkölbchen mit wenig Eisessig befeuchtet, um ein Zusammenballen zu verhindern. Dieser Kristallbrei wird

mit 30 gr Jodwasserstoffsäure (D. 1,96) überschichtet, während 10 Stunden unter fleissigem Umschütteln gekocht. Nach dem Erkalten versetzt man die mit Wasser verdünnte, saure Lösung mit Natriumbisulfitlauge. Der abgeschiedene, orangegelbe Niederschlag wird auf dem Filter so lange mit Natriumbisulfitlauge und Wasser gewaschen, bis er vollständig halogenfrei ist.

Zur Reinigung wird das gut getrocknete Reaktionsprodukt mit entwässertem Natriumacetat und Essigsäureanhydrid nach C. Liebermann acetyliert und aus Alkohol umkristallisiert.

Das Acetylprodukt bildet weisse Nädelchen, die bei 225° schmelzen.

0,1438 gr Substanz: 0,3742 gr CO_2 und 0,0506 gr H_2O.
$C_{23}H_{16}O_6$ Ber: C 71,10%; H 4,10%.
Gef: C 71,00%; H 3,94%.

3′-4′-Dioxy-5-6-benzolo-β-flavon.

3′-4′-Diacetoxy-5-6-benzolo-β-flavon wurde in 30 ccm Alkohol suspendiert, mit einigen Tropfen 8% Kalilauge versetzt und kurze Zeit auf dem Wasserbade erwärmt. Es löst sich das verseifte Produkt mit hellroter Farbe auf. Aus der erkalteten, mit Wasser verdünnten alkalischen Lösung, wurde es mit 25% Essigsäure abgeschieden. Der äusserst fein verteilte Niederschlag liess sich schwer filtrieren; ich versetzte die Lösung mit dem Niederschlag mit fein gepulvertem Kochsalz, und es schied sich dann das Verseifungsprodukt in licht-gelben Flocken ab.

Aus Alkohol umkristallisiert, bildet es schwachgelbe Nädelchen, die bei 319° schmelzen.

0,1118 gr Substanz: 0,3062 gr CO_2 und 0,0375 gr H_2O.
$C_{19}H_{12}O_4$ Ber: C 75,00%; H 3,90%.
Gef: C 74,72%; H 3,75%.

Mit konzentrierter Schwefelsäure betupft, färben sich die Kristalle gelb; ihre Lösung ist ebenfalls gelb mit schwach grünlicher Fluoreszenz, die aber nach kurzer Zeit verschwindet.

Darstellung der β-Naphtoxylessigsäure[1]).

In einem Rundkolben werden 100 gr (1 Mol) β-Naphtol in 360 gr (2 Mol) Kalilauge (1:2) aufgelöst und mit einer wässerigen Lösung von 95 gr (1 Mol) Monochloressigsäure versetzt. Die dunkelbraune Lösung wird durch Zusatz von Wasser auf ein Volumen von etwa 2 Liter gebracht und 4 Stunden auf dem Wasserbade unter öfterem Umschütteln erwärmt. Darauf gibt man in der Wärme 100 ccm Salzsäure (1,19) hinzu; die β-Naphtoxylessigsäure fällt in kristallinen, hellgelben Flocken aus. Nach dem Erkalten wird das Reaktionsprodukt abgesaugt und mit Wasser gewaschen.

Dieser graugrüne Rohkörper zeigte einen Schmelzpunkt von 145° bis 150° und wurde in einer Ausbeute von 95% der Theorie (berechnet auf angewandtes Naphtol) erhalten. Er besass genügende Reinheit für die weitere Verarbeitung.

Darstellung des β-Naphtocumaranons[2]).

10 gr (1 Mol) durch Kristallisation aus Alkohol gereinigte β-Naphtoxylessigsäure wurden in 100 ccm wasserfreiem Benzol suspendiert und mit 15 gr (1,5 Mol) fein gepulvertem Phosphorpentachlorid versetzt. Das Ganze wird auf dem Wasserbade unter Rückflusskühlung so lange erhitzt, bis sich alles, von kleinen Verunreinigungen abgesehen, gelöst hat. Unter starkem Schütteln versetzt man hierauf die benzolische Säurechloridlösung portionenweise mit 18 gr (1,5 Mol) fein gepulvertem, wasserfreiem Aluminiumchlorid und es tritt unter Salzsäureentwicklung eine heftige Reaktion ein, wobei sich die Lösung dunkel färbt, und beim Abkühlen scheidet sich ein festes Produkt aus.

Wenn alles Aluminiumchlorid zugegeben ist, wird das Reaktionsgemisch unter Rückflusskühlung auf ein auf 75° erwärmtes Wasserbad gesetzt, und von Zeit zu Zeit der Kolben kräftig geschüttelt. Nach Verlauf von $1^1/_2$ Stunden giesst man die Reaktionsmasse langsam unter stetem Umrühren auf 300 gr Eis,

---

[1]) F. Spitzer, B. **34**, 3192 (1901).

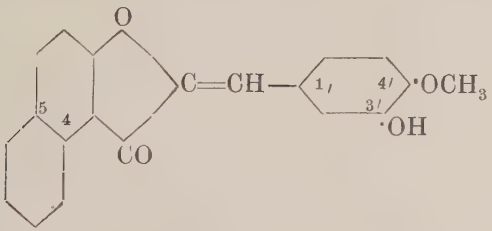
[2]) R. Blaser, Eine Synthese des β-Naphtocumaranons, Diss. Bern, 1922.

dem 80 gr Natriumbikarbonat zugesetzt wurden. Während dieser Operation schlägt die Farbe des Produktes in hellgelb um. Aus dieser schwach sauren Masse wird das β-Naphtocumaranon durch Destillation mit Wasserdampf isoliert, was mindestens 18 Stunden dauert, da das β-Naphtocumaranon mit Wasserdämpfen schwer flüchtig ist. Im Destillat scheidet es sich in weissen Flocken ab. Diese werden filtriert und auf Ton abgepresst.

Aus 10 gr β-Naphtoxylessigsäure erhielt ich auf diese Weise 7 gr β-Naphtocumaranon, was einer Ausbeute von 77% entspricht.

Aus Alkohol umkristallisiert, bildet das β-Naphtocumaranon Nädelchen, die am Lichte eine schwache Gelbfärbung annehmen und bei 136° schmelzen. Die Verbindung ist in den gebräuchlichen Lösungsmitteln gut löslich.

4-5-Benzolo-3'-oxy-4'-methoxy-benzal-cumaranon.



1 gr β-Naphtocumaranon (1 Mol) und 0,5 gr Isovanillin (1 Mol) werden in 20 ccm Alkohol aufgelöst und bei 50 bis 60° tropfenweise mit 3 ccm 20% Natronlauge versetzt. Die Farbe schlägt augenblicklich von braun in rot um, und nach kurzer Zeit erstarrt das Ganze zu einem kristallinen Brei. Dieser, ein violettglänzendes Natriumsalz, wird abfiltriert, mit Alkohol und Wasser ausgewaschen und mit verdünnter Essigsäure verrieben. Nach längerem Stehen verschwindet die dunkle Farbe. Das Cumaranonderivat wird abfiltriert, mit Wasser ausgewaschen und aus Methylalkohol umkristallisiert. Man erhält gelbe Nädelchen, die bei 194° schmelzen.

0,1606 gr Substanz: 0,4428 gr CO_2 und 0,0652 gr H_2O.
$C_{20}H_{14}O_4$ Ber: C 75,40%; H 4,40%.
Gef: C 75,22%; H 4,54%.

Mit konzentrierter Schwefelsäure betupft, färben sich die Kristalle rot; ihre schwefelsaure Lösung ist ebenfalls rot. In verdünnten Alkalien lösen sie sich mit gelber Farbe.

Das Cumaranonderivat ist leicht löslich in Chloroform, Aceton und Pyridin.

In der Wärme löst es sich leicht in Alkohol, Benzol, Xylol, Toluol, Eisessig, Schwefelkohlenstoff und Aether.

In Ligroïn hingegen ist es in der Kälte und Wärme schwer löslich. Die Lösungen in Aceton und Pyridin sind grün; in allen andern Lösungsmitteln dagegen gelb.

Dieses Oxindogenid ist zweifellos von dem Verseifungsprodukte des 2'-3-Diacetoxy-4-methoxy-5'-6'-benzolo-chalkondibromides (pag. 28) verschieden, denn der Mischschmelzpunkt der beiden Körper ist 218°.

4-5-Benzolo-3'-acetoxy-4'-methoxy-benzal-cumaranon.

1 gr des Cumaranonderivates wird mit 1 gr entwässertem Natriumacetat und mit 20 gr Essigsäureanhydrid kurze Zeit gekocht. Man versetzt das Ganze mit kaltem Wasser, und es scheidet sich die Acetylverbindung als fester Klumpen ab. Kocht man die alkoholische Lösung der Acetylverbindung längere Zeit mit Tierkohle, dann scheiden sich im Filtrate gelbe Nädelchen ab, die bei 157° schmelzen.

0,1633 gr Substanz: 0,4370 gr CO_2 und 0,0620 gr H_2O
$C_{22}H_{16}O_5$ Ber: C 73,30%; H 4,40%.
Gef: C 73,01%; H 4,25%.

Versuche zur Kondensation des β-Flavanonderivates mit p-Nitrosodimethylanilin u. Nitrosobenzol.

1. 0,7 gr p-Nitrosodimethylanilin werden in 30 ccm Alkohol aufgelöst und mit 1,5 ccm 2n Kalilauge versetzt. Zu dieser Lösung lässt man unter guter Kühlung und Schütteln tropfenweise 1,7 gr des β-Flavanonkörpers, gelöst in wenig Pyridin-Alkohol, zufliessen. Nach einer Stunde verdünnt man mit Wasser und scheidet das Reaktionsprodukt mit verdünnter

Essigsäure ab. (Nach K. Fries, B. 54, 718). Nach dem Umkristallisieren aus Alkohol erhielt ich gelbe Blättchen, die bei 178° schmolzen. Diese sind identisch mit dem β-Flavanonderivate, da der Mischschmelzpunkt keine Depression zeigte.

2. Ich wiederholte diesen Versuch mit 5 ccm 25% Kalilauge und erhielt nach der Fällung mit verdünnter Essigsäure ein rotes Pulver, das aus Alkohol umkristallisiert, rote Nädelchen bildet, die bei 141° schmelzen. Sie sind das Chalkonderivat; es wurde der Flavanonring aufgespalten.

3. Der Versuch mit 1 ccm 25% Kalilauge ausgeführt, ergab wieder das Chalkonderivat.

4. Ich löste die beiden Komponenten in 40 ccm Alkohol auf, versetzte die Lösung mit wenigen Tropfen 25% Kalilauge und erwärmte sie auf dem Wasserbade; es entstand gleichfalls das Chalkonderivat.

5. Der Versuch, die Komponenten in alkoholischer Lösung mit 1 ccm konzentrierter Salzsäure (1,19) und Erwärmen auf dem Wasserbade zu kondensieren, misslang; ich erhielt den β-Flavanonkörper zurück.

6. Da der Mischschmelzpunkt der beiden Komponenten bei 130° liegt, schmolz ich sie in molekularen Mengen in einem Kölbchen im Oelbade zusammen. Bei 165° trat unter Wasserabspaltung plötzlich Reaktion ein. Das unveränderte p-Nitrosodimethylanilin entfernte ich durch Behandlung mit überhitztem Wasserdampf. Das erhaltene, stickstoffhaltige Reaktionsprodukt war stark verkohlt und liess sich nicht umkristallisieren. Um die Reaktion milder zu gestalten, erhitzte ich die Komponenten in Xylol. Auch in diesem Falle spaltete sich Wasser ab, aber das stark verharzte Produkt liess sich nicht umkristallisieren. Ich versuchte hierauf die Kondensation in Toluol unter den gleichen Bedingungen, doch auch hier erhielt ich stark verkohlte Produkte, die keine Neigung zur Kristallisation zeigten. Erhitzte ich die Körper dagegen nur auf 130° ohne Lösungsmittel, so erhielt ich stets die Ausgangsmaterialien zurück.

7. Die Lösung der beiden Komponenten in Pyridin versetzte ich mit 1 ccm Piperidin und liess sie in gut verschlossenem Kölbchen längere Zeit in der Kälte stehen. Es trat keine Veränderung ein. Bei Wiederholung des Versuches erhitzte ich die Lösung auf dem Wasserbade, verdünnte sie nach dem Erkalten mit viel Wasser und säuerte mit verdünnter Essigsäure an. Nach dem Umkristallisieren des abgeschiedenen Körpers aus Alkohol, erhielt ich den β-Flavanonkörper vom Schmelzpunkt 174° zurück.

8. Ich löste molekulare Mengen der Komponenten in Eisessig auf, versetzte die Lösung mit 1 ccm konzentrierter Salzsäure (d = 1,19) und erwärmte auf dem Wasserbade. Beim Erkalten schieden sich grünliche Blättchen aus, die sich nach dem Umkristallisieren aus Alkohol mit dem β-Flavanonkörper identisch erwiesen.

9. Ich versetzte die benzolische Lösung der beiden Komponenten mit 2 gr feingepulvertem Natriumamid und erhitzte das Ganze 3 Stunden lang unter Rückflusskühlung auf dem Wasserbade. Nach dem Erkalten verdünnte ich die Lösung mit Wasser und extrahierte das Reaktionsprodukt mit Aether. Aus der ätherischen Lösung erhielt ich das β-Flavanonderivat in feinen Nädelchen zurück.

10. Ich versuchte die Kondensation mit gasförmiger Salzsäure zu erzielen, indem ich die Komponenten in absolutem Alkohol auflöste und in die Lösung unter gleichzeitiger Erwärmung 10 Minuten lang Chlorwasserstoff leitete. Dann verdünnte ich die dunkelrote Lösung mit viel Wasser und neutralisierte mit Natriumkarbonat. Ich erhielt nach dem Umkristallisieren aus Alkohol wieder nur das β-Flavanonderivat.

11. Ich ersetzte nun das p-Nitrosodimethylanilin durch Nitrosobenzol. Doch auch hier gelang die Kondensation nicht. Ich erhielt entweder den Flavanonkörper oder das Chalkonderivat zurück.

12. Ich versuchte molekulare Mengen Nitrosobenzol und β-Flavanonkörper mit wenig Essigsäureanhydrid zu kondensieren, indem ich sie 5 Minuten zum Sieden erhitzte. Die erkaltete

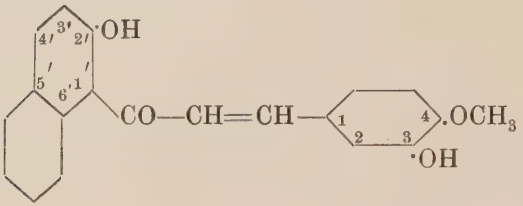
Lösung goss ich in Wasser, und die Verbindung schied sich in öligen Tropfen aus, die bei längerem Stehen in der Kälte erstarrten. Aus Alkohol umkristallisiert bildeten sich braune Nädelchen, die bei 148° schmolzen.

0,1038 gr Substanz: 0,2810 gr CO_2 und 0,0460 gr H_2O.
$C_{24}H_{20}O_5$ Ber: C 74,20%; H 5,10%.
Gef: C 73,88%; H 4,96%.

Durch kurzes Erhitzen des β-Flavanonderivates mit wenig Essigsäureanhydrid erhielt ich nach dem Umkristallisieren aus Alkohol den gleichen Körper der bei 148° schmolz. Ihr Mischschmelzpunkt zeigte keine Depression. Der Körper konnte das 3'-Acetoxy-4'-methoxy-3-aceto-5-6-benzolo-β-flavanon sein. Um die Konstitution zu beweisen, verseifte ich das Acetylderivat in alkoholischer Lösung in der Kälte mit wenig 8% Kalilauge. Aus Alkohol umkristallisiert, erhielt ich das Verseifungsprodukt in braunen Nädelchen, die bei 72° schmolzen. Sie sind mit 1-Aceto-2-naphtol identisch, denn der Mischschmelzpunkt zeigt keine Depression. In dem 3'-Acetoxy-4'-methoxy-3-aceto-5-6-benzolo-β-flavanon ist die Acetylgruppe in ähnlicher Weise gebunden, wie im Acetessigester. Sie wird durch Alkali leicht abgespalten, und gleichzeitig wird durch den Einfluss des konzentrierten Alkali der γ-Pyronring geöffnet und zertrümmert, welcher Vorgang nicht ohne Analogie dasteht, denn das ganz analog gebaute 2'-Oxy-3'-methoxy-naphto-flavanon (o-Vanillin + 2-Aceto-1-naphtol) wird bei der Alkylierung mit Methyljodid und Alkali aufgespalten; es konnte nicht der Methyläther des Flavanonkörpers, sondern nur 2-Aceto-1-naphtol erhalten werden. (A. Muheim. Diss. Bern 1930).

Aufspaltung des acetylierten Flavanonkörpers mit Natriumalkoholat[1]).

2'-3-Dioxy-4-methoxy-5'-6'-benzolo-chalkon.



2 gr des acetylierten Flavanonkörpers werden mit 2 gr Natrium in 5 gr Alkohol eine Stunde lang auf dem Wasserbade gekocht. Alsdann setzte ich das dreifache Volumen Wasser zu und filtrierte den rotgefärbten Niederschlag ab.

Er wird mit verdünnter Essigsäure und Wasser ausgewaschen und dann aus Alkohol umkristallisiert. Ich erhielt rote Nädelchen, die bei 139° bis 140° schmolzen.

0,0992 gr Substanz:	0,2726 gr CO_2 und	0,044 gr H_2O.	
$C_{20}H_{16}O_4$	Ber:	C 74,98%:	H 5,00%.
	Gef:	C 74,97%;	H 5,03%.

Mit konzentrierter Schwefelsäure betupft, färben sich die Kristalle rot; ihre schwefelsaure Lösung ist blutrot und wird nach längerem Stehen hellgelb. In Alkalien lösen sie sich mit orangegelber Farbe auf.

Das Chalkonderivat ist in Alkohol, Chloroform, Aceton, Schwefelkohlenstoff, Eisessig, Benzol und Xylol leicht löslich; schwerer löslich in Aether, Tetrachlorkohlenstoff und Ligroïn.

Das Spaltungsprodukt ist das 2'-3-Dioxy-4-methoxy-5'-6'-benzolo-chalkon, das man leichter auf folgende Weise erhalten kann.

---

[1]) St. Nitkowski, Zur Synthese des Fisetins, Diss. Bern (1907), 27.

Kondensation von 1-Aceto-2-naphtol mit Isovanillin.

2'-3-Dioxy-4-methoxy-5'-6'-benzolo-chalkon.

3,1 gr 1-Aceto-2-naphtol (1 Mol.) und 2,3 gr Isovanillin (1 Mol.) werden in 35 gr Alkohol aufgelöst, mit 20 ccm 20% alkoholischer Kalilauge versetzt und 3 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Die rote Lösung wird dann 40 Minuten unter Rückflusskühlung auf dem Wasserbade erhitzt, nach dem Erkalten in eisgekühlte, 25% Essigsäure eingegossen und kräftig geschüttelt. Das zuerst ölig abgeschiedene Chalkonderivat wird bald fest. Aus Methylalkohol umkristallisiert, bildet es ziegelrote Nädelchen, die bei 139° bis 140° schmelzen.

2'-3-Diacetoxy-4-methoxy-5'-6'-benzolo-chalkon.

2 gr des Chalkonderivates werden in der Wärme in 25 gr Essigsäureanhydrid aufgelöst. Nach dem Erkalten wird die Lösung mit einem Tropfen konzentrierter Schwefelsäure versetzt, wobei sie sich erwärmt und tiefrot wird. Man lässt erkalten und giesst dann die saure Lösung in viel Wasser. Es scheiden sich gelbe, ölige Tropfen aus, die bei längerem Stehen in der Kälte fest werden.

Nach dem Umkristallisieren aus Methylalkohol bildet das Acetylderivat bernsteingelbe Prismen, die bei 132° schmelzen.

0,0972 gr Substanz: 0,2544 gr CO_2 und 0,0444 gr H_2O.
$C_{24}H_{20}O_6$ Ber: C 71,30%; H 4,90%.
Gef: C 71,52%; H 5,12%.

2'-3-Diacetoxy-4-methoxy-5'-6'-benzolo-chalkon-dibromid.

1 gr des Acetylproduktes (1 Mol) wird in Chloroform aufgelöst und langsam mit einer Lösung von 0,44 gr Brom (2 At.) in Chloroform versetzt. Man lässt hierauf das Lösungsmittel bei gewöhnlicher Temperatur in einer Kristallisierschale verdunsten, und es bleibt ein gelblichweisses Pulver zurück, das sich aus Chloroform-Aether umkristallisieren lässt.

Man erhält rein weisse Täfelchen, die bei 157° bis 158° unter Zersetzung schmelzen.

0,1550 gr Substanz: 0,2886 gr CO_2 und 0,0544 gr H_2O.
$C_{24}H_{20}O_6Br_2$ Ber: C 51,07%; H 3,57%.
Gef: C 50,83%; H 3,92%.

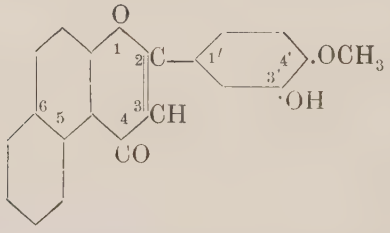
0,1694 gr Substanz: 0,1144 gr AgBr.
Ber: Br 28,34%.
Gef: Br 28,72%

Das Bromderivat ist leicht löslich in Chloroform, Aceton und Pyridin.

In der Wärme ist es in Xylol, Benzol und Eisessig ebenfalls leicht löslich; schwerer löslich dagegen in Schwefelkohlenstoff, Tetrachlorkohlenstoff und Alkohol; schwer löslich in Aether und Ligroïn.

Verseifung des 2'-3-Diacetoxy-4-methoxy-5'-6'-benzolo-chalkon-dibromides.

3'-Oxy-4'-methoxy-5-6-benzolo-β-flavon.



a. **Mit 8% Kalilauge bei Zimmertemperatur.**

Weil das 2'-3-Diacetoxy-4-methoxy-5'-6'-benzolo-chalkon-dibromid in kaltem Alkohol praktisch unlöslich ist, so wurde 0,5 gr des Dibromides (1 Mol) in wenig Pyridin aufgelöst und mit dem gleichen Volumen Alkohol versetzt. Zu dieser Lösung gab ich 10 ccm 8% Kalilauge und liess sie 3 Tage bei Zimmertemperatur stehen. Unter Rotbraunfärbung scheidet sich ein gallertartiger Niederschlag aus.

Wird das Ganze mit verdünnter Essigsäure versetzt, so bildet sich ein gelber, dichter Niederschlag, der sich beim Erwärmen auf dem Wasserbade zusammenballt und leicht abfiltriert werden kann. Nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Alkohol bildet das Verseifungsprodukt lichtgelbe Nädelchen, die bei 237° schmelzen.

0,1554 gr Substanz: 0,4300 gr CO_2 und 0,0613 gr H_2O.
$C_{20}H_{14}O_4$ Ber: C 75,40%; H 4,40%.
Gef: C 75,48%; H 4,41%.

Mit konzentrierter Schwefelsäure betupft, färben sich die Kristalle orange; ihre schwefelsaure Lösung ist hellgelb, mit schwachgrünlicher Fluoreszenz.

In alkoholischem Alkali lösen sie sich mit gelber Farbe auf, und die Lösung fluoreszeiert selbst bei starker Verdünnung mit Wasser. Die Lösung in wässerigen Alkalien ist ebenfalls gelb, aber die Fluoreszenz ist nur schwach.

Dass in diesem Verseifungsprodukte ein Flavonkörper und nicht ein Oxindogenid vorliegt, konnte ich genau feststellen, denn dieses aus dem acetylierten und bromierten Chalkonderivate erhaltene 3'-Oxy-4'-methoxy-5-6-benzolo-β-flavon ist identisch mit dem Flavonkörper, den ich aus dem 3'-Acetoxy-4'-methoxy-5-6-benzolo-3-brom-β-flavanon dargestellt hatte.

b. **Mit 8% Kalilauge in der Wärme.**

0,5 g des 2'-3-Diacetoxy-4-methoxy-5'-6'-benzolo-chalkondibromides wurde in der Wärme in wenig Alkohol aufgelöst und mit 11 ccm 8% Kalilauge wenige Minuten auf dem Wasserbade erwärmt. Der mit Wasser verdünnte Kolbeninhalt wird hierauf mit 25% Essigsäure angesäuert, und der gelbe Niederschlag aus Methylalkohol umkristallisiert.

Das Verseifungsprodukt bildet gelbe Nädelchen, die bei 192° schmelzen.

Mit konzentrierter Schwefelsäure betupft, färben sich die Kristalle karminrot; ihre schwefelsaure Lösung ist rot.

Dieses Verseifungsprodukt ist zweifellos das 4-5-Benzolo-3'-oxy-4'-methoxy-benzal-cumaranon, denn sein Mischschmelzpunkt mit dem Flavonkörper liegt bei 186°, während der Mischschmelzpunkt des 4-5-Benzolo-3'-oxy-4'-methoxy-benzal-cumaranons mit diesem Produkte keine Depression zeigte.

c. Mit 50% Kalilauge in der Wärme.

0,5 gr des Bromproduktes wurde in gleicher Weise mit 3 ccm 50% Kalilauge erwärmt.

Mit verdünnter Essigsäure angesäuert, scheiden sich der Flavonkörper und Spuren vom Oxindogenidderivat als roter Niederschlag ab.

Zur Trennung löst man den Niederschlag in Benzol auf. Der Flavonkörper scheidet sich beim Erkalten in gelben Nädelchen ab, die bei 235° schmelzen. Das Oxindogenidderivat bleibt in der Mutterlauge zurück.

3'-Acetoxy-4'-methoxy-5-6-benzolo-β-flavon,

Gleiche Teile des Flavonderivates und entwässertes Natriumacetat wurden mit etwas Essigsäureanhydrid wenige Minuten zum Sieden erhitzt und hierauf mit Wasser versetzt. Der sich abscheidende, ölige Körper wird bei längerem Stehen fest, dann mit Wasser zerrieben und mit viel Wasser ausgewaschen.

Nach dreimaligem Kristallisieren aus Methylalkohol bildet das Acetylderivat schwachgelbe Nädelchen, die bei 192° schmelzen.

0,1501 gr Substanz: 0,4016 gr CO_2 und 0,0612 gr H_2O.
$C_{22}H_{16}O_5$ Ber: C 73,30%; H 4,40%.
Gef: C 73,00%; H 4,56%.

Curriculum vitae.

Ich wurde am 18. Mai 1901 in Bern geboren. Nach Besuch der Primar- und Sekundarschule und einem Jahr Handelsschule in Lausanne trat ich in die chemische Abteilung des kantonalen Technikums in Burgdorf ein. 1921 verliess ich dieses mit dem Fachdiplom als Chemiker und widmete mich nach Ablegung einer Ergänzungsprüfung dem Studium der Chemie an der Universität Bern. Seit dem 15. April 1929 bin ich II. Assistent bei Herrn Prof. Tambor.